

## 소아 난치성 간질 중첩증에서 뇌척수액 백혈구 증가증의 임상적 의의

경북대학교 의과대학 소아과학교실

김정미 · 김영미 · 권순학

### Clinical significance of cerebrospinal fluid pleocytosis in pediatric refractory status epilepticus

Jung Mi Kim, M.D., Young Mi Kim, M.D. and Soon Hak Kwon, M.D.

Departments of Pediatrics, College of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

**Purpose :** Refractory status epilepticus(RSE) is a serious neurological emergency in children. The mortality is high and the neurological outcome is not good. This study aimed to evaluate the clinical significance of cerebrospinal fluid(CSF) pleocytosis in refractory status epilepticus in children.

**Methods :** From January 1999 to January 2006, 25 out of 37 children with refractory status epilepticus had spinal tapping. We retrospectively analyzed the data from these children's medical records. We compared the results between groups with and without CSF pleocytosis, and between a group with first seizure and a group with epilepsy .

**Result :** Six out of 25 children had CSF pleocytosis. The group without CSF pleocytosis had a higher mortality rate and required higher doses of antiepileptic drugs as compared with the group with CSF pleocytosis. The group with CSF pleocytosis had much worse neurologic sequelae. However, except for the children with CNS infection, the overall prognosis between the group with and without CSF pleocytosis was not significantly different. All children with CSF pleocytosis came in with first seizures.

**Conclusion :** In children with RSE, a CSF study must be performed as soon as possible to exclude the possibility of CNS infection. A CSF study is even more important in cases of first seizure or CNS infection suspected. Mild CSF pleocytosis without evidence of infection does not seem to affect the prognosis, so physicians should therefore be more cautious in selecting antibacterial or antiviral agents for it. (*Korean J Pediatr* 2006;49:1086-1092)

**Key Words :** Refractory status epilepticus, Children, CSF pleocytosis, Prognosis, Mortality.

### 서 론

간질은 소아에서 비교적 흔한 질환 중의 하나로 그 유병률은 전 인구의 1%로 알려져 있다. 발작이 30분 이상 지속되거나 의식의 회복 없이 발작이 반복되는 상태를 간질 지속 상태 혹은 간질 중첩증으로 정의한다<sup>1)</sup>. 난치성 간질 중첩증(refractory status epilepticus, RSE)은 일차 항간질제(benzodiazepines) 및 이차 항간질제(phenytoin, phenobarbital, or valproate)에 반응

이 없어 midazolam 혹은 barbiturate, propofol 등의 약제를 지속적으로 투여할 필요가 있는 경우이다<sup>2,3)</sup>. 간질 중첩증 환자의 31-43%에서 난치성 간질 중첩증이 발생하고<sup>4,5)</sup> 발생 원인은 급성 중추신경계 손상이나 대사 이상, 두부 손상, 중추신경계 감염, 만성 경련성 질환으로 인한 뇌증 등이며 항경련 약물의 갑작스런 중단도 원인이 된다. 발열이 특별한 원인을 찾을 수 없이 간질 중첩증의 선행 인자가 되는 경우가 많다. 간질 중첩증은 신경학적 응급상태로 사망률은 3%정도이나<sup>1)</sup>, 난치성 간질 중첩증의 경우는 사망률이 보고에 따라 16-22%, 39%로 다양하지만 간질 중첩증보다 더 높고 후유증도 더 심각하다<sup>4-7)</sup>.

소아의 난치성 간질 중첩증의 경과 및 치료, 예후에 대한 국내 연구가 아직 미약하고 난치성 간질 중첩증 환아에서 뇌척수액 백혈구 증가증(CSF pleocytosis)이 어떤 의미를 가지는지 명

접수 : 2006년 7월 21일, 승인 : 2006년 8월 28일  
 책임저자 : 권순학, 경북대학교 의과대학 소아과학교실  
 Correspondence : SoonHak Kwon, M.D.  
 Tel : 053)420-5704 Fax : 053)425-6683  
 E-mail : shkwon@knu.ac.kr

확하지 않다. 이에 저자들은 간질 중첩증으로 경북대학교 병원을 내원한 환자 중 midazolam 지속투여나 propofol 투여가 필요했던 환아를 대상으로 그 특성 및 사망률, 신경학적 후유증 정도를 조사하였고, 특히 뇌척수액 검사를 시행했던 환아를 대상으로 뇌척수액 백혈구 증가증의 임상적 의미를 평가하여 RSE 환아의 치료 및 경과 예측에 도움을 주고자 한다.

**대상 및 방법**

**1. 대상**

1999년 1월부터 2006년 1월까지 경북대학교 병원 소아과에 난치성 간질 중첩증(RSE)으로 입원한 환아는 37명(남아 24명, 여아 13명)이고 평균 나이는 5.8±5.5세 였다. 이 중 뇌척수액 검사를 시행한 25명을 대상으로 하였다. 뇌척수액 검사를 시행한 주된 이유는 발열 원인을 찾기 위한 경우와 발작 후 24시간 이내 의식 회복이 없는 경우 그 원인을 찾기 위해서였다.

**2. 방법**

뇌척수액 검사를 시행한 25명 환아 전체의 경련 양상, 경련 원인, 간질 유무, 내원시 의식 상태, 사망 및 생존 여부, 입원기간, 인공환기기 사용 여부 및 기간, 사용된 약제 종류, midazolam 혹은 propofol의 투여량, 치료 경과 및 합병증을 의무기록지를 바탕으로 수집하였다.

25명의 환아들의 뇌척수액 검사 소견을 바탕으로 뇌척수액 백혈구 증가증이 없는 군과 있는 군을 나누어 각각의 입원기간, 인공환기기 사용 여부 및 기간, 사용된 약제 종류, midazolam의 투여량, propofol 사용 여부를 비교하였다. 환아들의 치료 중에 합병증 발생 여부, 퇴원 후 경과 관찰하여 신경학적 장애 유무 및 정도도 비교하였다. 치료 후 경과를 3세 이상 환아의 경우 외래 추적 진료 중에 보호자와 면담을 기초로 신경학적 손상 정도를 판정하였다. 경증은 학교 생활을 스스로 수행할 수 있는 경우, 중등증은 의존적이지만 일상생활만 가능한 경우, 중증은 일상생활도 타인에게 의존적인 경우로 나누었다. 3세 미만의 환아의 경우 한국형 영유아 발달 검사를 통해 발병이전 보다 6개월 이상의 발달 지연이 생긴 경우 심한 신경학적 후유증이 남은 것으로 정의하였다.

RSE 발생이 간질 발병의 첫 증상이었던 환아 군과 간질의 기왕력이 있었던 환아 군을 분류하여 각 군에서 뇌척수액 백혈구 증가증 유무와 치료 후 경과를 비교하였다.

25명의 환아 중 뇌척수액 백혈구 증가증이 있었던 6명 환아들의 자료를 분석하였다.

**3. 통계 처리**

대상 환아 나이와 치료 기간, 약물 투여량은 평균±표준편차를 구하고, 사망률과 인공호흡기 사용 빈도, midazolam이나 pro-

popofol 사용 빈도는 백분율로 표기하였다. 표본의 수가 적어 각 군에서 평균 비교는 비모수 검정법의 Mann-Whitney test를 이용했고 원인 인자와 예후의 백분율 비교는 Chi-square, Fisher's exact test를 이용했다. SPSS 프로그램을 이용했고 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

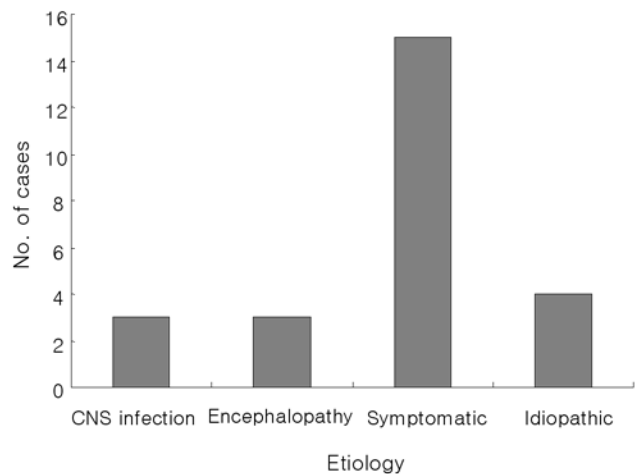
**결 과**

**1. 대상 환자 자료 분석**

RSE 37명 중 대상환자는 25명(남아 16명, 여아 9명)이었다. 이 중 급성 질환의 증후가 있었던 환아는 25명 중 19명으로 76%였고 이들 중 13명은 발열을 동반한 상기도 감염 및 장염 증상이 있었고 6명은 발열을 동반하지 않은 상기도 감염 및 장염 증상이 있었다. 원인별로는 중추 신경계 감염이 3명, 급성 혹은 원격 증후성이 15명, 특발성이 4명, 진행성 뇌증이 3명이었다 (Fig. 1).

중추신경계 감염으로 생각되는 3명 중 2명은 세균 배양검사에서 양성되었고 1명은 뇌척수액 백혈구수 1650개, 다핵구 10%, 임파구 90% 였는데 이전에 개인 병원에서 항생제를 일주일간 투약하고 와서 감염이 추정되나 배양검사는 음성이었다. 내원 시 의식상태는 명료(alert)가 5명(20%), 착란(confusion)이 1명(4%), 기면(drowsy)이 4명(16%), 둔마(obtunded)가 3명(12%), 혼미(stupor)가 10명(40%), 혼수(coma)가 2명(8%) 이었다(Fig. 2).

발병 시 경련 양상은 전신 강직 간대 발작이 12명(48%), 전신 강직 발작이 5명(20%), 복잡 부분 발작이 5명(20%), 단순 부분 발작이 2명(8%), 근간대성 발작이 1명(4%) 이었다. 이전에 간질이 있었던 환아가 5명 있었고 이들은 RSE 발병 전까지 약



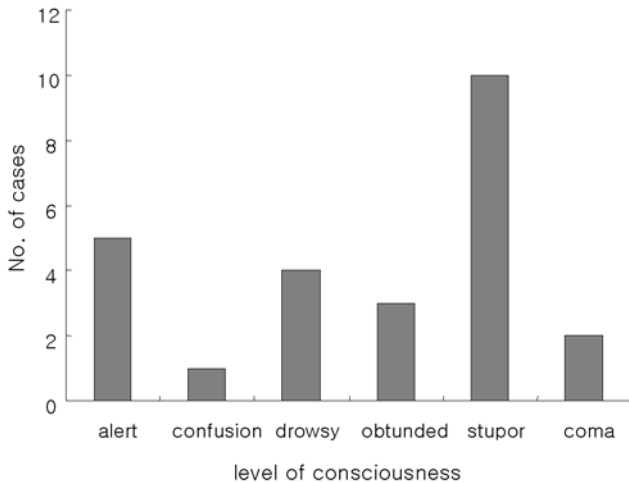
**Fig. 1.** Etiology of refractory status epilepticus. The most common cause is symptomatic. They are associated with upper respiratory infection, acute gastroenteritis with or without fever. Only three out of 25 children(12%) had CNS infection. CNS, central nerve system.

물로 경련이 잘 조절되고 있었으며 갑작스런 투약 중단은 없었다. 환자들이 3일 이상 경련 없이 안정되는데 걸린 시간은 평균 8.9일이고 10시간에서부터 60일까지 다양하였다.

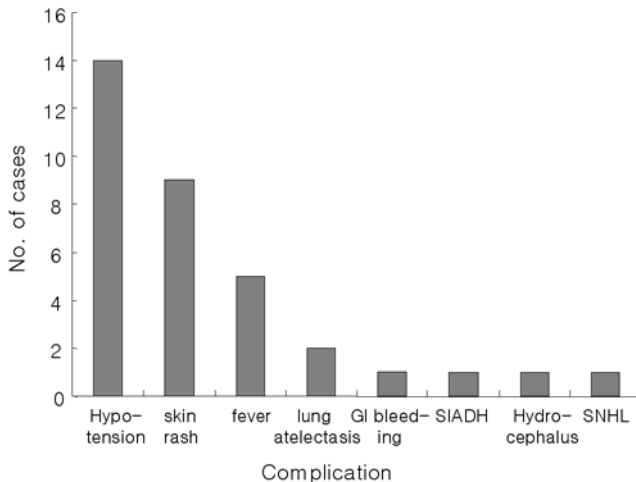
치료 과정에서 나타난 합병증은 저혈압(56%), 피부 발진(36%), 발열(20%), 무기폐(8%), 위장관 출혈(4%), SIADH(4%), 뇌수종(4%) 등이 있었고, 저혈압과 피부 발진이 각각 56%, 36%로 가장 많았다(Fig. 3).

**2. 뇌척수액 백혈구 증가증 유무에 따른 비교 분석**

뇌척수액 백혈구 증가증이 없었던 1군과 뇌척수액 백혈구 증



**Fig. 2.** Level of consciousness at the first day of admission. Most patients came to emergency room in the state of stupor. Only two out of 25 patients were comatous. Five out of 25 patients(20%) were fully alert at the time of arrival.



**Fig. 3.** Complication of Refractory status epilepticus. Hypo-tension is the most common complication during the acute illness. It seems to result from either antiepileptic drugs or septic shock. GI, gastrointestinal; SIADH, inappropriate secretion of antidiuretic hormone; SNHL, sensory neural hearing loss.

가증이 있었던 2군에서 생존자는 1군에서 15명(78.9%), 2군에서 5명(83.3%) 이었고, 이들의 평균 입원 기간은 53.4±44.8일, 57.0±56.0일로 유의한 차이는 없었으며. 치료 중에 사망한 환자는 1군에서 4명(21.1%), 2군에서 1명(16.7%)으로 역시 유의한 차이는 없었다. 인공환기기 사용여부는 사망 환자와 생존 환자 모두에서 비교하였을 때 1군에서 16명으로 84.2%, 2군에서 5명으로 83.3%였다. 뇌파 검사에서 경련파를 없애거나 burst suppression pattern(interburst interval: 5-10 seconds) 을 목표로 하여 사용된 midazolam 투여량은 1군에서 14.6±5.7 µg/kg/min, 2군에서 11.5±7. µg/kg/min으로 1군에서 더 높은 경향이였으나 유의한 차이는 없었다. Propofol까지 필요한 경우는 1군에서 11명(57.9%), 2군에서 1명(16.7%)로 1군에서 propofol 필요도가 더 높은 경향이였다(Table 1).

생존한 환자 중에서 퇴원 후 경과를 3세 이상과 3세 미만으로 나누어 비교하였다. 생존한 3세 이상의 환자는 1군에서 10명, 2군에서 2명이었고 1군에서 완전 회복된 환자는 1명(10%), 2군에서 발병이전 상태로 완전 회복된 환자는 없었다. 3세 이상의 환자 중 경한 신경학적 후유증이 남은 경우는 1군에서 10명 중 7명, 2군에서 2명 중 1명이었고 심한 신경학적 후유증이 남은 경우는 1군에서 10명 중 2명, 2군에서 2명 중 1명이였다. 생존자 중 3세 이하의 환자는 1군에서 5명이었고 그 중 완전회복이 1명, 심한 발달 지연이 생긴 경우가 4명이였고, 2군에서는 총 3명이었고 완전회복이 1명, 심한 발달 지연이 생긴 경우가 2명이였다 (Table 2).

**Table 1.** Characteristics between the Patients with and without CSF Pleocytosis

	Group 1	Group 2	P-value
	CSF pleocytosis (-)(n=19)	CSF pelocytosis (+)(n=6)	
M:F	13:6	3:3	0.279
Age	5.3±4.3	4.4±6.3	1.000
Mortality	21.1%(4/19)	16.7%(1/6)	0.866
Treatment duration	53.4±44.8	57.0±56.0	1.000
Mechanical ventilation	84.2%(16/19)	83.3%(5/6)	0.009
Etiology			
CNS infection	0	3	0.540
Idiopathic	4	0	0.653
Symptomatic(except CNS infection)	12	3	0.554
Encephalopathy	3	0	
Midazolam drip	89.5%(17/19)	100%(6/6)	0.431
Midazolam dosage (µg/kg/min)	14.6±5.7	11.5±7.1	
Propofol drip	57.9%(11/19)	16.7%(1/6)	0.160

CSF, cerebrospinal fluid; CNS, central nerve system

### 3. RSE가 첫 경련이었던 환자 군과 간질의 기왕력이 있는 환자 군의 비교

1군은 RSE가 간질의 첫 증상이었던 환자로 20명(80%)였고, 2군은 간질의 기왕력이 있는 환자로 5명(20%)이었다. 1군은 5명이 사망하여 사망률이 25%였고, 2군에서는 사망 환자가 없었다. 뇌척수액 백혈구 증가증이 있는 환아는 모두 1군에 속하였고 20명 중 6명으로 30%였다. 인공호흡기 사용 빈도는 1군이 85%, 2군이 80%이고 propofol 지속 투약을 필요로 했던 환아는 1군에서 10명으로 50%, 2군에서 2명으로 40%였다.

두 그룹의 RSE 발생 원인을 비교해 보면 1군에서는 중추 신경계 감염이 3명(15%), 특발성이 3명(15%), 급성 혹은 원격 증후성이 14명(70%)였고, 2군에서는 중추신경계 감염이 원인인 경우는 없었으며 특발성이 1명, 급성 증후성이 1명, 뇌증이 3명이었다(Table 3).

### 4. 뇌척수액 백혈구 증가증이 있었던 환자 6명에 대한 자료 분석

뇌척수액 백혈구 증가증이 있었던 6명의 환자 자료를 분석해 보면 6명중 2명이 배양검사서 *S. pneumoniae*에 의한 세균성 뇌수막염으로 진단되었고 한 명의 환아는 세포수가 1,650개, 다핵구 10%, 임파구 90%였으나 내원 전 개인병원에서 경구 항생제를 일주일 가량 투여하여 부분적 치료된 세균성 뇌수막염의 가능성이 높았다. 나머지 3명의 환아는 뇌척수액 세포수가 10개에서 193개로 경한 뇌척수액 백혈구 증가증을 보였고 세균 배양 검사나 HSV PCR에서 음성이었다. 뇌척수액에서 세균이 배양된 환아들은 모두 1세 미만이고, 감염 치료 후에 경련이 조절되어

**Table 2.** Prognosis among the Patients Survived

	Group 1	Group 2	P-value
	CSF pleocytosis (-)	CSF pleocytosis (+)	
All age			
Complete recovery	2	1	
Mild neurologic deficit	7	1	
Severe neurologic deficit	6	3	
Total(n)	1	0	
Age ≥ 3 yrs			
Complete recovery	7	1	
Mild neurologic deficit	2	1	
Severe neurologic deficit	10	2	
Total(n)	5	3	
Age < 3 yrs			
Complete recovery	1	1	
Mild neurologic deficit	0	0	1.000
Severe neurologic deficit	4	1	0.603
Total(n)	15/19	5/6	0.617

CSF, cerebrospinal fluid

되원하였으나 이후 intractable epilepsy로 진행하여 케톤 식이요법을 시행하였고 심한 발달 지연은 보이고 있다. 뇌척수액 세포수가 1,650개였고 배양검사가 음성이었던 환아는 경련 이전 상태로 완전히 회복되었으며 경련 재발도 없었다. 경한 뇌척수액 백혈구 증가증이 있었던 환아는 1명은 사망했고 1명은 경한 신경학적 후유증이 남았으며 1명은 심한 후유증이 남아 뇌척수액 백혈구 증가증이 없었던 환아들에 비해 특정한 경향을 가지진 않았다.

## 고 찰

RSE는 일차 및 이차 항간질제에 반응하지 않는 중증 질환으로 사망률은 16-39%에 달한다<sup>4-7</sup>. 간질지속상태의 원인은 특발성, 급성 증후성, 열성, 원격 증후성, 진행성 뇌증으로 구분할 수 있는데<sup>8,9</sup> 진행성 뇌증의 경우 본 연구에서는 반복되는 경련으로 뇌증이 생긴 환아와 출생 시부터 뇌위축이 진행되고 있는 환아가 포함되었다.

급성 증후성 경련의 원인은 급성 장염, 대사이상 및 중독, 중

**Table 3.** Characteristics between the Patients with and without History of Epilepsy

	Group 1 Epilepsy Hx (-)(n=20)	Group 2 Epilepsy Hx (+)(n=5)	P-value
M:F	12:8	4:1	
Age	5.6 ± 4.4	3.3 ± 5.9	
Mortality	25%(5/20)	0	0.544
CSF pleocytosis	30%(6/20)	0	0.289
Treatment duration	54.9 ± 47.7	52.6 ± 47.2	0.760
Mechanical ventilation	85%(17/20)	80%(4/5)	1.000
Midazolam drip	90%(18/20)	100%(5/5)	1.000
Midazolam dosage (µg/kg/min)	17.5 ± 11.4	12.6 ± 6.4	0.427
Propofol drip	50%(10/20)	40%(2/5)	
Etiology			1.000
CNS infection	3	0	
Idiopathic	3	1	1.000
Symptomatic(except CNS infection)	14	1	0.121
Encephalopathy	0	3	0.004

CNS, central nerve system

**Table 4.** Prognosis among the Patients Survived with and without History of Epilepsy

	Group1 Epilepsy Hx (-)(n=15)	Group2 Epilepsy Hx (+)(n=5)	P-value
Complete recovery	3	0	0.539
Mild neurologic deficit	7	1	0.603
Severe neurologic deficit	5	4	0.127

추 신경계 감염, 뇌외상, 뇌혈관 질환, 뇌종양 등이 있을 수 있다<sup>10)</sup>. 본 연구의 대상 환자들의 RSE 원인은 중추신경계 감염을 제외한 급성 및 원격 증후성이 60%, 특발성이 16%, 중추신경계 감염과 뇌증이 각각 12%였다. 이는 국내에서 간질 중첩증 환아를 대상으로 시행된 함 등<sup>8)</sup>의 연구에서 보고된 바(특발성 45%, 증후성 42%, 발열 10%, 진행성 뇌증 3%)와 차이를 보였다.

간질 중첩증이 난치성으로 이환될 위험성은 경련성 간질 중첩증(convulsive status epilepticus)보다는 비경련성 간질 중첩증(nonconvulsive status epilepticus)일 때, 국소성 운동 발작(focal motor seizure)일 때, 더 높고 이들은 일반적인 간질 중첩증 환아들 보다 Glasgow coma scale에서 더 낮은 점수를 보인다<sup>4)</sup>는 보고가 있는데 본 연구에서 관찰된 환아들도 내원 시는 전신 강직 간대 발작을 보이다가 국소적 경련이 남아서 약물에 반응하지 않고 지속되는 경우가 많았다.

간질 중첩증 때 나타나는 신체 변화는 RSE 때도 동일하게 나타나는데 고체온증, 말초 혈액 백혈구 증가증, 뇌척수액 백혈구 증가증, 대사성, 호흡성 산증이 있을 수 있고 해마를 포함한 뇌 전체에 광범위한 신경 괴사를 일으킴으로써 인지 능력에 장애를 줄 수 있다<sup>11)</sup>. 경련 후 뇌척수액 백혈구 증가증은 백혈구가  $6 \times 10^6/L$ 개 이거나 다핵구가 발견 된 경우로 정의하고 이것은 중추신경계 감염이나 뇌외상 없이도 일시적으로 나타날 수 있는데 그 기전은 명확히 밝혀지지 않았으나 일시적인 혈관-뇌 장벽 파괴가 원인으로 추정되고 있다<sup>12)</sup>. 경련을 오래 할수록 중추신경계 손상도 심하다는 가정하에, 저자는 본 연구의 대상이었던 RSE 환아들에서 뇌척수액 백혈구 증가증의 빈도가 높을 것으로 예상하였으나 현재까지 간질 중첩증에서 보고된 내용들과 큰 차이가 없었다. 본 연구에서는 25명 중 6명(24%)이었고 Barry 등<sup>13)</sup>은 원인과 상관없이 간질 중첩증 환자들 모두의 22.5%에서 뇌척수액 백혈구 증가증이 있었다고 보고했다. 그 연구의 결론은 간질 중첩증에서 뇌척수액 백혈구 수에 영향을 주는 가장 중요한 요인은 경련의 원인 질환이고 경한 백혈구 증가는 어떤 경련에서든 일시적으로 나타날 수 있다는 것이다.

경한 뇌척수액 백혈구 증가증은 치료 방향 결정에 있어 혼란을 줄 수 있다. 뇌척수액 백혈구 증가증이 있을 경우 항생제나 항바이러스제를 처음부터 시작할 수도 있으나 본 연구(Fig. 3)에서 알 수 있듯이 초기에 다량의 약제 투약이 필요한 RSE 환아들에게 피부 발진이나 약물로 인한 발열이 흔하여 항경련제의 효과를 기다리는데 항생제나 항바이러스제가 방해가 될 수도 있다고 생각한다.

뇌척수액 백혈구 증가증 외에도 Wasterlain 등<sup>14)</sup>은 저산소증, 유산증(lactic acidosis), 이산화탄소 혼수, 고칼륨증, 저혈당증, 쇼크, 심부정맥, 폐부종, 급성 신세뇨관 괴사, 고박출성 심부전, 흡입성 폐렴, 고열증도 간질 중첩증 때 흔히 볼 수 있는 신체 변화라고 보고했다. 혈중 호르몬의 농도에도 영향을 주는데, 간질 중첩증 때 증가되는 epinephrine은 부정맥을 유발하여 급사의 원인이 되고 일시적으로 폐혈관 및 전신 혈관의 압력을 높여

폐 부종을 일으키기도 한다<sup>15)</sup>.

Diazepam, lorazepam, phenytoin, phenobarbital 등의 약제에 반응 없이 60분 이상 육안적 경련이나 뇌파에 electrographic seizure가 지속될 때 RSE에 대한 처치가 고려되어야 한다. Midazolam이나 propofol 의 지속적인 투약이 시행 될 수 있고 두 약제가 같이 쓰일 수도 있다<sup>1, 16-19)</sup>.

본 연구의 대상 환아에 대한 처치에서 뇌척수액 백혈구 증가증이 있을 경우 초기부터 항생제를 세균성 뇌수막염 때 적용되는 용량으로 사용하였으며 주로 사용된 항생제는 3세대 cephalosporin과 vancomycin이었다. 백혈구 증가증이 경할 경우는 항바이러스제인 acyclovir를 같이 사용하였다. Vancomycin을 사용할 때는 Red man syndrome이 나타나기도 했고 acyclovir를 사용한 환아에서는 일시적인 고질소혈증 및 크레아티닌 증가가 나타나기도 했다.

Midazolam과 propofol 지속적 투여와 pentobarbital 투여의 경련 조절 효과 및 약제 부작용에 대해 비교한 많은 연구가 있으며 대부분이 midazolam 이나 propofol이 효과 면에서와 부작용 면에서 좋은 평가를 받고 있었다<sup>20-22)</sup>. 본 연구의 대상 환아들에서도 midazolam을 20  $\mu g/kg/min$ 으로 지속 투여해도 경련이 지속될 때 propofol을 투약하였으며 모든 환아에서 경련이 조절되었다.

Topiramate에 관한 보고도 있는데 튜브를 통해 복용시켜서 난치성 간질 중첩증 치료에 도움이 되었다는 보고도 있었다<sup>23, 24)</sup>. 본 연구에서도 25명중 8명의 환아가 topiramate를 nasogastric tube를 통해 투여 받았고 경련 조절에 도움이 되는 듯했다.

RSE에서 사망률이 높아지는 경우는 나이가 3세 미만이거나 EEG에서 다발성 혹은 전반적 이상을 보이는 경우이고, 원격 증후성인 경우나 뇌파에서 국소적 이상을 보이는 경우는 사망률이 낮았다<sup>25, 26)</sup>. RSE를 앓은 환아의 경우는 다른 경련 질환 환아보다 경련 이전 상태로 회복되기가 어렵다<sup>27, 28)</sup>. 본 연구에서 경련의 모든 원인을 고려할 때는, RSE 환아에서 뇌척수액 백혈구 증가증이 없는 경우와 있는 경우를 나누었을 때 사망률과 치료에 필요한 약물 투여량에 유의한 차이가 없었다. 예후에 있어서는, 중추신경계 감염이 원인인 경우를 제외하면 RSE후 경과가 뇌척수액 백혈구 증가증 유무와 관련이 없게 보인다. 차이가 있는 것은 중추신경계 감염이 원인인 경우는 RSE가 첫 경련으로 나타난 환아 군에서만 있었다는 것이다.

RSE 환아 25명 중에서 6명(24%)에서 뇌척수액 백혈구 증가증이 보였고 이들 중 2명이 세균 배양 양성이어서, 열이 있거나, 국소적 신경 증후가 있거나, 이전에 간질의 기왕력이 없었던 환아에서 RSE 환아의 경련 원인을 찾기 위한 뇌척수액 검사는 빠른 시간 안에 이루어져야 한다. 하지만 감염의 가능성이 낮거나 기존에 간질이 있었던 환아에서 질환의 악화로 발생한 RSE에서는 뇌척수액 검사 시행이 다른 검사에 우선해서 시행되어야 할 시급한 문제는 아닌 것으로 생각되며 이러한 경우에는 환아의 경과를 관찰하며, 신중히 시행시기를 결정해도 무방할 것으로 생

각된다.

본 연구의 정보를 바탕으로 할 때 뇌척수액 백혈구 증가증이 있는 경우가 생존율은 높으나 신경학적 후유증을 더 많이 남기는 경향으로 나타나지만, 뇌척수액 백혈구 증가증이 있는 군에 세균성 뇌수막염 환아들이 포함되어서 예후의 차이가 있는 것으로 생각된다. 이는 세균성 뇌수막염의 증거 없이 경한 뇌척수액 백혈구 증가가 있는 환아들의 예후에서 특정한 경향성을 찾을 수 없었기 때문이다. RSE가 첫 경련이었던 환아들과 간질이 있었던 환아들의 예후 비교(Table 4)에서 통계적 유의성은 없었지만, 간질의 기왕력이 있는 환아들이 더 심한 신경학적 후유증이 남는 경향을 보이거나 이는 진행성 뇌증 환아들이 포함된 영향일 가능성이 있다. 또한 뇌척수액 백혈구 증가증이 있었던 증례의 수가 적어서 통계적 유의성을 평가하는데 제한적이었고 추후 지속적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

뇌척수액 백혈구 개수나 화학 검사(glucose, protein)에서 중추 신경계 감염이 의심된다면 주저 없이 항생제나 항바이러스제를 사용해야 한다. 하지만 뇌척수액 백혈구 증가증이 경하고 감염의 증거가 불충분 할 때는 항생제나 항바이러스제의 사용이 신중히 고려되어야 한다. RSE 환아의 경우 non-RSE 환아보다 다량의 항경련제 투약이 요구되고 부수적으로 발생하는 저혈압, 쇼크 등에 대한 처치를 위해 혈압 유지 약물이 투약되는 등 다량의 약물이 필요한데 초기에 항생제나 항바이러스제를 같이 시작할 경우 약물의 상호 작용이나 drug fever, 피부발진 등이 경련 조절을 위한 약물 선택에 방해를 줄 수 있기 때문이다.

결론적으로 저자들은 난치성 간질 중첩증으로 진행된 경련 환아에게 있어서 감염의 징후가 있을 때는 신속히 뇌척수액 검사를 시행하여 치료 방향 결정과 예후 판정을 해야하고, 감염의 가능성이 적을 때는 환자의 상태 변화를 관찰하며 다른 검사 결과를 기다리면서 신중히 뇌척수액 검사 시기를 결정해도 무방하리라 생각된다. 뇌척수액 검사에서 뇌척수액 백혈구 증가증이 있을 경우 중추 신경계 감염의 증거가 보이거나 환자의 증상이 감염을 시사한다면 적절한 항생제나 항바이러스제의 사용이 필요하나 감염의 증거없는 경한 뇌척수액 백혈구 증가증은 예후에 큰 영향을 미치지 못하고 경련 후 일시적인 현상일 수 있으므로 약물 선택에도 신중을 기해야 한다고 생각한다.

## 요 약

**목적** : RSE는 드물지 않으며 사망률이 높고 신경학적 후유증을 많이 남길 수 있는 중증 질환이다. 본 연구는 소아 난치성 간질 중첩증에서 뇌척수액 백혈구 증가증이 임상적으로 어떤 의미를 가지는지 알아보기 위해 시행하였다.

**방법** : 1999년 1월부터 2006년 1월까지 경북대학교 병원 소아과에 난치성 간질 중첩증을 주소로 입원한 37명의 환아 중에서 뇌척수액 검사를 시행한 25명의 환아를 대상으로 의무기록을 토대로 후향적 조사하였고 뇌척수액 백혈구 증가증이 있는 군과

없는 군을 나누어 비교하고, RSE가 간질의 첫 증상이었던 환아와 이전에 간질로 치료 받고 있던 환아 군을 나누어 비교하였다.

**결과** : 25명의 환아 중 6명에서 뇌척수액 백혈구 증가증이 있었고, 뇌척수액 백혈구 증가증이 없는 군에서 사망률과 필요 약물 투여량에 유의한 차이가 없었다. 치료 후 결과는 뇌척수액 백혈구 증가증이 있는 군의 생존자가 더 심한 후유증이 남은 것으로 보이거나 중추신경계 감염이 원인인 환아들을 제외하면 두 군에서 치료 후 경과에 큰 차이가 없었다. 뇌척수액 백혈구 증가증이 있는 환아 들은 모두 처음 경련이 발생한 환아 들이었다.

**결론** : RSE로 진행된 경련 환아들 중에서 감염의 증거가 있을 경우는 뇌척수액 검사가 빠른 시간 안에 시행되어 중추신경계 감염 등의 원인 질환이 밝혀져야 하겠으나, 감염의 가능성이 적은 경우는 뇌척수액 검사 시기를 신중이 결정하는 것이 바람직하다고 생각된다. 그리고 경한 뇌척수액 백혈구 증가증은 예후에 특정한 영향을 주지 않으므로 감염이 의심되지 않는 경우에는 항생제, 항바이러스제 등의 사용에 신중을 기해야 한다고 생각한다.

## References

- 1) Hanhan UA, Fiallos MR, Orlowski JP. Status epilepticus. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:683-94.
- 2) Osorio I, Reed RC. Treatment of refractory generalized tonic-clonic status epilepticus with pentobarbital anesthesia after high-dose phenytoin. *Epilepsia* 1989;30:464-71.
- 3) Krishnamurthy KB, Drislane FW. Relapse and survival after barbiturate anesthetic treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 1996;37:863-7.
- 4) Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 2002; 59:205-10.
- 5) Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:534-9.
- 6) Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ, Jr. Prolonged treatment for acute symptomatic refractory status epilepticus: outcome in children. *Neurology* 2003;61:398-401.
- 7) Bleck TP. Advances in the management of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1993;21:955-7.
- 8) Hamm SC, Kim CY. Clinical study of status epilepticus in children. *J Korean Pediatr Soc* 1990;33:790-5.
- 9) Kang YK, Kim SJ. The clinical characteristics of status epilepticus in children. *J Korean Child Neurol Soc* 1999;7: 71-8.
- 10) Lee KE, Kim WS. A Clinical study of acute symptomatic seizures in children. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:1254-62.
- 11) Aminoff MJ, Simon RP. Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med* 1980;69:657-66.
- 12) Schmidley JW, Simon RP. Postictal pleocytosis. *Ann Neurol* 1981;9:81-4.

- 13) Barry E, Hauser WA. Pleocytosis after status epilepticus. *Arch Neurol* 1994;51:190-3.
- 14) Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993;34 Suppl 1:S37-53.
- 15) Simon RP. Physiologic consequences of status epilepticus. *Epilepsia* 1985;26 Suppl 1:S58-66.
- 16) Marik PE, Varon J. The management of status epilepticus. *Chest* 2004;126:582-91.
- 17) Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006;5:246-56.
- 18) Robakis TK, Hirsch LJ. Literature review, case report, and expert discussion of prolonged refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2006;4:35-46.
- 19) Kalviainen R, Eriksson K, Parviainen I. Refractory generalised convulsive status epilepticus: a guide to treatment. *CNS Drugs* 2005;19:759-68.
- 20) Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002;43:146-53.
- 21) van Gestel JP, Blusse van Oud-Alblas HJ, Malingre M, Ververs FF, Braun KP, van Nieuwenhuizen O. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 2005;65:591-2.
- 22) Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia* 2004;45:757-63.
- 23) Kim SY, Kim JK, Lee JH. A Pediatric case of topiramate treatment for treatment for refractory status epilepticus. *J Korean Epilepsy Soc* 2004;8:171-4.
- 24) Oh HA, Kim CJ, Park KW, Woo YJ. The effect of intravenous continuous infusion midazolam against refractory status epilepticus in children. *J Korean Child Neurol Soc* 2000;8:80-6.
- 25) Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001;42:1461-7.
- 26) Lee SE, Kim HS, Yoo HJ. Study of priority between prognostic factors of status epilepticus in childhood. *J Korean Child Neurol Soc* 2005;13:15-22.
- 27) Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol* 2005;62:1698-702.
- 28) Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, Sharm VK, Tan JJ, Chan BP, et al. The NORSE(new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:417-20.